

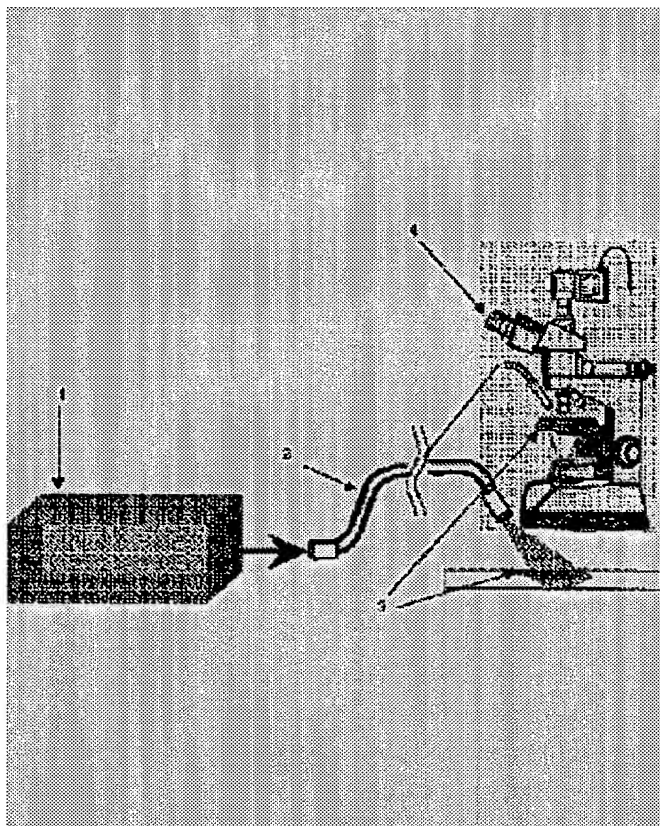
METHOD OF PRODUCING GIANT MOLECULE CRYSTAL AND APPARATUS USED IN THE SAME

Patent number: JP2003306497
 Publication date: 2003-10-28
 Inventor: OKUTSU TETSUO; HIRATSUKA HIROSHI
 Applicant: OKUTSU TETSUO;; HIRATSUKA HIROSHI
 Classification:
 - international: C07K1/00; C07D209/32; C30B29/58; C07K14/43; C12N9/26; C12N9/92
 - european:
 Application number: JP20030033718 20030212
 Priority number(s): JP20020033452 20020212; JP20030033718 20030212

Abstract of JP2003306497

<P>PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a new method of producing giant molecular crystals or low molecular crystals simply with high reproductivity and multiplicity and provide an apparatus for producing the same.

<P>SOLUTION: In the method of producing giant molecular crystals, a solution of a giant molecule is irradiated with light to form nuclei of the giant molecular crystal and/or grow the crystals. In this case, the giant molecule means protein, polypeptide, glycoprotein and nucleic acid. The light to be irradiated preferably includes a wavelength range that causes electron transition in the giant molecule. This crystallization process can be applied to low molecular crystals, instead. The apparatus has the light radiation part for forming nuclei of giant molecular or low molecular crystals and/or for growing the crystals. <P>COPYRIGHT: (C)2004,JPO



Data supplied from the *esp@cenet* database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2003-306497
(P2003-306497A)

(43) 公開日 平成15年10月28日 (2003. 10. 28)

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マ-ト (参考)
C 0 7 K 1/00		C 0 7 K 1/00	4 B 0 5 0
C 0 7 D 209/32		C 0 7 D 209/32	4 C 2 0 4
C 3 0 B 29/58		C 3 0 B 29/58	4 G 0 7 7
// C 0 7 K 14/43		C 0 7 K 14/43	4 H 0 4 5
C 1 2 N 9/26		C 1 2 N 9/26	Z
審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全 8 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2003-33718 (P2003-33718)

(22) 出願日 平成15年2月12日 (2003. 2. 12)

(31) 優先権主張番号 特願2002-33452 (P2002-33452)

(32) 優先日 平成14年2月12日 (2002. 2. 12)

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 502050589

奥津 哲夫

群馬県前橋市天川大島町1407-4-301

(71) 出願人 502050604

平塚 浩士

群馬県桐生市境野町7-226-1

(72) 発明者 奥津 哲夫

群馬県前橋市天川大島町1407-4-301

(72) 発明者 平塚 浩士

群馬県桐生市境野町7-226-1

(74) 代理人 100101719

弁理士 野口 恭弘

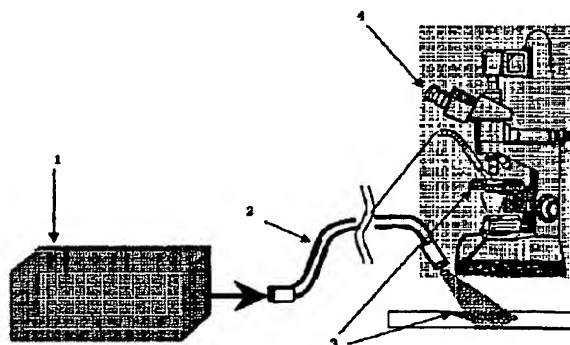
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 巨大分子結晶の製造方法及びそれに用いる製造装置

(57) 【要約】

【課題】 簡便に、再現性良く、汎用的に、巨大分子結晶又は低分子結晶を製造できる新規な方法及びその方法に用いる製造装置を提供すること。

【解決手段】 巨大分子の溶液に光を照射することにより、巨大分子結晶の核形成及び／又は結晶成長をさせる工程を含むことを特徴とする巨大分子結晶の製造方法。ここで、巨大分子には、タンパク質、ポリペプチド、糖タンパク質、及び核酸が含まれる。照射する光は巨大分子の電子遷移を起こさせる波長範囲の光を含むことが好ましい。巨大分子の代わりに低分子を用いることもできる。本発明の製造装置は、巨大分子結晶又は低分子結晶の核形成及び／又は結晶成長をさせるための光照射部を有する。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 巨大分子の溶液に光を照射することにより、巨大分子結晶の核形成及び／又は結晶成長をさせる工程を含むことを特徴とする巨大分子結晶の製造方法。

【請求項2】 巨大分子がタンパク質、ポリペプチド、糖タンパク質、及び核酸よりなる群から選ばれた請求項1記載の巨大分子結晶の製造方法。

【請求項3】 照射する光が巨大分子の電子遷移を起こさせる波長範囲の光を含む請求項1又は2記載の巨大分子結晶の製造方法。

【請求項4】 巨大分子の溶液が核生成及び／又は結晶成長を促進する沈殿剤又はpH調節剤を含有する請求項1ないし3いずれか1つに記載の巨大分子結晶の製造方法。

【請求項5】 水銀灯、キセノンランプ、レーザー光源又はエキシマーレーザー光源を用いて光を照射する請求項1ないし4いずれか1つに記載の巨大分子結晶の製造方法。

【請求項6】 請求項1ないし5いずれか1つに記載の巨大分子結晶の製造方法により得られた巨大分子結晶。

【請求項7】 請求項1、3、4又は5において、巨大分子の代わりに、低分子を使用することを特徴とする低分子結晶の製造方法。

【請求項8】 巨大分子結晶又は低分子結晶の核形成及び／又は結晶成長をさせるための光照射部を有することを特徴とする巨大分子結晶の製造装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は巨大分子の結晶化方法、この方法を用いて調製された巨大分子結晶、及び巨大分子結晶の製造装置に関する。

【0002】

【従来の技術】 タンパク質等の巨大分子を結晶化させるには、バッチ法、透析法、液相間拡散法、気液相間拡散法等の方法が用いられている（日本生化学会編、新生化学実験講座1「タンパク質Ⅰ—分離・精製・性質—」、1990年、東京化学同人発行、高野常弘氏執筆、第14章「結晶化」参照）。例えば、バッチ法によれば、タンパク質溶液に硫酸アンモニウム等の沈殿剤を結晶化濃度まで直接加える。一般には、巨大分子溶液の入った容器に沈殿剤を加え巨大分子が過飽和となるように制御し、巨大分子の結晶を作成していた。このバッチ法では、高濃度の巨大分子試料を大量に必要とすること、操作に熟練を要し再現性が低いこと、結晶化条件のスクリーニングが困難であること、等の欠点がある。また、従来の上記結晶化方法は、特定の巨大分子に比較的特異な結晶化条件を要し、汎用的な条件がないという欠点を有している。

【0003】 特開平6-116098にはタンパク質結晶の核形成に適した温度条件に設定したタンパク質溶液

に可視域と思われるレーザー光を照射し、このレーザー光の散乱状況を解析することによりタンパク質結晶の核形成の開始を検出し、核形成の開始を検出した時点でタンパク質溶液を結晶成長に適した温度条件に制御するようにした技術が開示されている。この例にあるように、巨大分子溶液から結晶を得る過程で溶液に光を作用させる従来の例は、光が巨大分子あるいは発生した結晶の検出を行うのみであり、結晶の核形成ないしは結晶成長に光照射は何らの積極的な作用をもたらしてはいなかった。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】 発明が解決しようとする課題は、従来の結晶化方法に見られる欠点を解消して、簡便に、再現性良く、汎用的に、巨大分子結晶を製造できる新規な方法及びその方法に用いる製造装置を提供することである。本発明が解決しようとするは、結晶化が難しい低分子の結晶を簡便に製造できる新規な方法及びその方法に用いる製造装置を提供することである。

【0005】

【課題を解決するための手段】 上記の課題は、以下の解決手段により達成された。

1) 巨大分子の溶液に光を照射することにより、巨大分子結晶の核形成及び／又は結晶成長をさせる工程を含むことを特徴とする巨大分子結晶の製造方法、

2) 巨大分子がタンパク質、ポリペプチド、糖タンパク質、及び核酸よりなる群から選ばれた1)に記載の巨大分子結晶の製造方法、

3) 照射する光が巨大分子の電子遷移を起こさせる波長範囲の光を含む1)又は2)記載の巨大分子結晶の製造方法、

4) 巨大分子の溶液が核生成及び／又は結晶成長を促進する沈殿剤又はpH調節剤を含有する1)ないし3)いずれか1つに記載の巨大分子結晶の製造方法、

5) 水銀灯、キセノンランプ、レーザー光源又はエキシマーレーザー光源を用いて光を照射する1)ないし4)いずれか1つに記載の巨大分子結晶の製造方法、

6) 1)ないし5)いずれか1つに記載の巨大分子結晶の製造方法により得られた巨大分子結晶、

7) 1)、3)、4)又は5)において、巨大分子の代わりに、低分子を使用することを特徴とする低分子結晶の製造方法、

8) 巨大分子結晶又は低分子結晶の核形成及び／又は結晶成長をさせるための光照射部を有することを特徴とする巨大分子結晶の製造装置。

【0006】

【発明の実施の形態】 本発明において、「巨大分子」とは、分子量が1万以上の典型的な高分子以外に分子量が約千以上1万未満のオリゴマー領域の分子をいう。本発明において、「低分子」とは、分子量が約千未満である分子をいい、好ましくは、分子量が300以上1,000

0未満の分子をいう。本発明の方法は、種々の巨大分子の結晶化に適用することができるが、特にポリペプチド、タンパク質、および核酸例えばDNA、ならびにそれらの誘導体の結晶化に適している。ここで、誘導体には糖タンパク質、DNAコンジュゲート等が含まれる。

【0007】以下、本発明の製造方法及び製造装置を巨大分子について説明するが、「低分子」についても説明は共通である。本発明において、「核形成」とは、巨大分子の溶液中から巨大分子の結晶が出現する初期の段階をいい、形成される核を「結晶核」ともいう。結晶核は、安定に存在しうる巨大分子の規則的凝集体であって、結晶成長を引き起こすことのできる巨大分子の集合体である。「結晶成長」とは、上記の結晶核の表面に溶質分子である巨大分子が取り込まれて、結晶が大きくなることをいう。本発明の巨大分子結晶の製造方法は、結晶核の形成段階のみに使用しても良く、また予め別の方法で形成された核を成長させる結晶成長の段階にのみ使用しても良く、核形成とそれに続く結晶成長の両段階を連続して、又は、途中で中断して逐次的に、実施しても良い。

【0008】巨大分子の溶液は、必須成分として、巨大分子とこれを溶解する溶媒とを含む。溶媒は、巨大分子に応じて選択でき、水、有機溶媒、又は、水及び水と混合する有機溶媒（水性有機溶媒）との混合物であることができる。

【0009】本発明の巨大分子結晶の製造方法において、巨大分子の溶液中における濃度は、光照射する条件下における飽和濃度の80%以上であることが好ましく、90%以上であることがより好ましく、飽和濃度であるか過飽和であることが特に好ましい。核形成及び／又は結晶成長に伴い、溶液濃度を上記の範囲内に維持することが好ましい。この溶液濃度を維持するためには、溶質の補充、温度の低下、沈殿剤の追加等の少なくとも1つを実施することが好ましい。

【0010】本発明において、結晶化に供する巨大分子は、その純度および均質性が高い方が容易に結晶を作製することができる。このために本発明による結晶製造に先立って、結晶化させる巨大分子に適当な精製を行うことが好ましい。ポリペプチドとしては、大腸菌、酵母または動物細胞における発現によって得た後、慣用方法で単離されたポリペプチド、または合成ポリペプチドを挙げることができる。結晶化前の精製を、アフィニティークロマトグラフィー、慣用のクロマトグラフィー、rpHPLC、FPLC等によって行なうことが好ましい。核酸は、慣用の単離法により得た後、精製により純度を高めた後に結晶化させることが好ましい。タンパク質は慣用の方法により純度を高め、等電点電気泳動法あるいは光散乱法等により純度を確認した後結晶化させることが好ましい。

【0011】巨大分子結晶の核形成あるいは結晶成長を

起こさせるために用いられる光としては、巨大分子を電子的に励起させる波長を含む単色光又は連続光を使用することが好ましい。電子遷移を起こさせる波長とは、分子吸光係数が10以上である波長をいい、多くの巨大分子に対しては、一般的に可視光（波長390ないし700nm）あるいは紫外光（波長390未満）である。本発明に使用できる紫外光には、波長180ないし300nmのdeep UV、波長300ないし350nmのmid UV、及び波長350ないし390nmのnear UVが含まれる。溶質が一般的なタンパク質の場合には、180ないし320nmの紫外線が好ましく使用できる。

【0012】巨大分子の結晶化のために用いることのできる光は、タングステンランプ、水銀灯、キセノンランプなどの定常点灯光源の他に、固体レーザー、気体レーザー、半導体レーザー、エキシマーレーザーなどのレーザー光源を使用することもできる。パルスキセノン光源、マイクロ波励起ランプ、KrF（249nm）、ArF（193nm）、XeCl（308nm）、KrCl（222nm）及びF₂（157nm）等のエキシマーレーザーによれば、効率よくパルス状に紫外光を発生することができる。照射する光の強度は、適宜選択できるが、通常は、数μWないし数100Wの範囲にある強度の光を用いることができる。光照射は、定常光でも良く、パルス光でも良い。必要に応じて、照射強度、1パルス当たりのエネルギー、パルス間隔等を変化させることもできる。

【0013】本発明の核形成／結晶化方法において、光を照射する巨大分子の溶液には、結晶化を促進する沈殿剤、pH調節剤、その他タンパク質の結晶化に使用される添加剤を加えることができる。核形成／結晶化に使用する溶液の最適条件は、結晶化させる巨大分子ごとに、pH、沈殿剤の種類と濃度、温度ならびにその他の因子を選択する。結晶化させる巨大分子に対する至適条件（溶質濃度、溶媒組成、温度、沈殿剤の種類と濃度、及びこれらの時間変化を含む。）は実験室的定常作業の一部であり、当該分野に従事する技術者により容易に決定できる。

【0014】結晶化に用いることのできる沈殿剤として塩類、有機溶媒、水溶性高分子等を用いることができる。塩類としては、硫酸アンモニウムが最もよく用いられているが、塩化ナトリウム、リン酸塩、クエン酸ナトリウム、硫酸塩、硝酸塩などを用いることができる。有機溶媒も水溶性のものは沈殿剤として用いることができる。例えば、2-メチル-2,4-ペンタジオール（MPD）やエタノール、プロパノールジオキサンなどを用いることができる。高分子量の沈殿剤としてはポリエチレングリコールを用いることができ、平均分子量として2000から8000のものを用いることができる。結晶化の方法として、ハンギングドロップ蒸気拡散法、シ

ッティングドロップ蒸気拡散法、マイクロ透析法、自由界面拡散法、静置パッチ法を用いることができる。その他の結晶化を促進する条件は、前掲の日本生化学会編、新生物化学実験講座1「タンパク質Ⅰ-分離・精製・性質」、高野常弘氏執筆、第14章「結晶化」、及びA. McPherson著、"Preparation and Analysis of Protein Crystals" (John Wiley & Son, Inc.)に記載されている。

【0015】本発明において、結晶核生成及び／又は結晶成長の時間は、0.5時間ないし数ヶ月の範囲から任意選択できる。

【0016】本発明で得られる巨大分子結晶の結晶形は、従来の沈殿剤によるパッチ法により得られる結晶の結晶形と異なる場合がある。実施例に示すように、光照射により正方晶のリゾチーム結晶を得ることができる。又、本発明において使用する光源を変えことにより、その照射される光の分光エネルギー分布、パルス光・定常光の相違等に基づき、生成する結晶の形を変化させることもできる。本発明によれば、X線結晶解析に適した大型の結晶を得ることができる。

【0017】本発明により結晶化された巨大分子は、X線結晶構造解析のための試料に供されるばかりでなく、一般に保存安定性が極めて高いので、予防用または治療用剤形として医薬組成物に使用することが可能であり、巨大分子が結晶型であることにより特に有利な投与が可能になる。結晶は、例えば経口、皮下、皮内、腹腔内、静脈内、筋肉内等の投与に適當である。本発明はしたがって、同様に、活性物質として本発明により結晶化された巨大分子の薬理学的有効量および、必要に応じて1種または2種以上の慣用の医薬的に許容される担体からなる医薬組成物を包含する。

【0018】本発明によって結晶化された巨大分子は、原理的に、多くの巨大分子について知られているのと同じ方法で、医薬製剤中に、例えば薬理学的に有効な巨大分子0.001 μ g/kg \sim 100mg/kg体重の1日用量を投与するためのデボ製剤として使用することができる。したがって、広範囲の様々な巨大分子が本発明によって結晶化された形態で、例えば治療剤デボ製剤、抗原デボ製剤、DNAデボ製剤または糖デボ製剤として使用できる。結晶中に含有される結晶化補助剤はしかも、アジュバント（ワクチン接種において）として使用される。

【0019】本発明に用いる巨大分子結晶の製造装置は、光源、光を巨大分子が含まれる溶液まで導くための光学系、巨大分子を含む溶液セル、セルの温度を制御するための温度コントローラー、および結晶を観察するための拡大鏡より構成することができる。巨大分子の電子遷移が紫外光で起こる場合は、光源から照射試料まで光を導く光路に用いられる、レンズ、ミラー等の光学部品

が紫外線を効率よく透過あるいは反射するものを用いることが好ましい。上記の光学系には、適宜、反射鏡、集光レンズ、光フィルター、赤外線遮断フィルター、光ファイバー、非線形光学素子等の光学部材を使用することができる。本発明の結晶製造装置における溶液セルの容量は適宜選択できる。1ml以下から数100lの範囲に及ぶ。溶液である巨大分子の溶解量も数mgから数Kg又はこれ以上に及ぶことができる。

【0020】本発明の結晶化装置において温度コントローラーは、巨大分子を含む溶液セルの内部温度を、一定温度に保つても良く、必要な温度変化をさせるプログラム回路を備えていても良い。また、必要に応じて、巨大分子溶液中における結晶核の生成、沈殿剤濃度、pH等を検出し、またこれらを制御するための装置、回路、プログラムを具備していても良い。結晶条件の検出及び制御のためには、複数の結晶条件検出用セルを1チップ化した装置とすることが好ましい。このような検出チップは、特開2001-213699号公報に記載されたように、半導体装置の一般的な製造プロセスにより製造することができる。本発明の結晶製造装置に、特開平6-116098に記載されたような、結晶核の生成又は結晶成長には寄与しないが、結晶核の生成状況を検出するための巨大分子が吸収しない長波のレーザー光を使用することもできる。

【0021】本発明の作用機構は未だ解明されていない。一つの可能性としては、巨大分子の溶液中において巨大分子を取り囲む溶媒（水溶液の場合には水和水となる）が光照射により離脱しやすくなるために、巨大分子の核形成及び結晶成長が促進されるという機構が考えられる。ただし、この機構の当否は、本発明の特許性又は有効性に何ら影響を及ぼすものではない。

【0022】

【実施例】以下に本発明の実施例を示すが、本発明はこれらの実施例により限定されるものではない。

（実施例1）リゾチーム60mg/mlおよび塩化ナトリウム25mg/mlを含み、酢酸ナトリウム緩衝溶液でpH4.3に保たれた溶液Aを調整した。以下の実施例は全て室温約20℃で行った。溶液Aを一滴スライドグラスに滴下し、光学顕微鏡上のステージに設置した。ネオジウムYAGレーザーの第4高調波266nm、パルス幅30ns、1パルス当たり2mJのレーザー光を10Hzで20分間スライドグラス上のリゾチーム溶液に照射したところ溶液が白濁した。レーザー光照射後の溶液には、数十 μ mの大きさの正方晶のリゾチーム結晶が析出していることが確認できた。結晶の析出が光による作用であるか否か確認するために、溶液Aを一滴スライドグラスに滴下し、レーザー光を当てずに20分間放置し、溶液の変化を観察した。採取した溶液中にははじめ斜方晶の結晶が散見されたが、20分間放置した後でもレーザー光を照射したときに観察された正方晶の結晶

の析出は観察されなかった。また、最初に存在していた斜方晶の結晶の形も変化していなかった。以上の結果から、レーザー照射により、リゾチーム結晶が、均一な溶液から析出することが明らかとなった。

(実施例2) レーザー光源の代わりにキセノンランプを用いる他は実施例1と同様にして実験を行った。キセノンランプはUSHIO UXL-500D 500Wランプを定常点灯で用いた。実施例1で調整した溶液Aをスライドガラス上に一滴滴下した。キセノンランプ光を30分間照射した。照射前には均一な溶液であったが、照射後に、結晶の析出が確認できた。このことから、レーザー光でなくても、紫外線を含む照射によりリゾチーム結晶が析出したことが確認された。

(実施例3) スペルミン、MPD、塩化マグネシウム、カコジル酸ナトリウム緩衝溶液、及び合成DNAオリゴマー dCGCGAATTTCGCG を含む水溶液に、実施例1と同様にレーザー光を照射したところ、結晶の析出が見られる。

(実施例4) 細胞性 R N a s e H の1種である、大腸菌 R N a s e H I を含む水溶液を実施例1と同様に調製して、実施例1と同様にレーザー照射を行ったところ、結晶の析出が見られる。

(実施例5) リゾチーム結晶を、ハンギングドロップ法により作成した。結晶作成用の母液をガラスプレート上に5マイクロリットル滴下し、塩化ナトリウム溶液5マイクロリットルと混合した。液滴の塩化ナトリウム濃度は1.0, 2.0, 2.5又は3.0%とした。母液に対しキセノンランプ光を15秒あるいは30秒間照射した。その後ガラスプレートを裏返しレーザー液の入ったウェルにグリースを用い密閉した。7日後に観察された液滴中には、リゾチーム結晶が観察された。照射を行わない液滴では結晶の出現が見られないが、照射を行った2.0%濃度の液滴中には結晶が出現した。このことから結晶の出現が不利な条件であっても結晶を出現*

<110> Tetsuo Okutsu
 <110> Kouji Hiratsuka
 <120> Method for manufacturing crystals of macromolecules and apparatus for using same
 <160> 1
 <210> 1
 <211> 13
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <400> 1
 dcacqaattcgcg

【図面の簡単な説明】

【図1】図1は、本発明の結晶製造装置の一実施態様を示す概念図である。

【符号の説明】

1：パルスレーザー光源

* させることができることが判明した。また、照射を行い出現した結晶のX線結晶構造解析を行ったところ、通常の方法で作成したものと同じ構造を示した。図3に、照射時間と結晶数の関係を示した。

(実施例6) タンパク質としてソーマチン (Thaumatin) を用い、ハンギングドロップ法で結晶を作成した。タンパク質濃度は20mg/ml、沈殿剤として酒石酸ナトリウムカリウム0.75Mを用いた。照射はキセノンランプ光を5分間照射した。7日後観察したところ、照射を行った液滴中により多くの結晶が存在した。この事実から照射はソーマチン結晶核の形成を促進したものと考えられる。

(実施例7) タンパク質としてグルコースイソメラーゼを用い、ハンギングドロップ法で結晶を作成した。市販のグルコースイソメラーゼ懸濁液を8倍に希釈し均一な溶液とした。照射はキセノンランプ光を5分間照射した。4日後観察したところ、照射を行った液滴中により数多く結晶が出現した。

(実施例8) インドメタシン (分子量358) のエタノール水 (1:1) 飽和溶液に、308nmレーザー光を照射すると、針状結晶の析出が見られた。レーザー光を照射しない場合には結晶の析出は認められなかった。

【0023】

【発明の効果】本発明によると、タンパク質等の巨大分子の結晶を、簡便にまた再現性良く製造することができる。製薬工業や食品工業において、巨大分子電解質を含む巨大分子を精製するために用いることができる。本発明は、酵素、及び膜タンパクを含むタンパク質、ペプチド、ポリペプチド、核酸及びこれらの誘導体を精製ないし結晶化するために用いることができる。本発明はまた分子量が300~1,000である低分子の結晶化にも使用できる。

【配列表】

2：光ファイバー

3：巨大分子溶液

4：光学顕微鏡

5：温度制御装置

50 【図2】図2は、本発明により得られたタンパク質結晶

の一例についてその結晶構造を示す光学顕微鏡写真である。

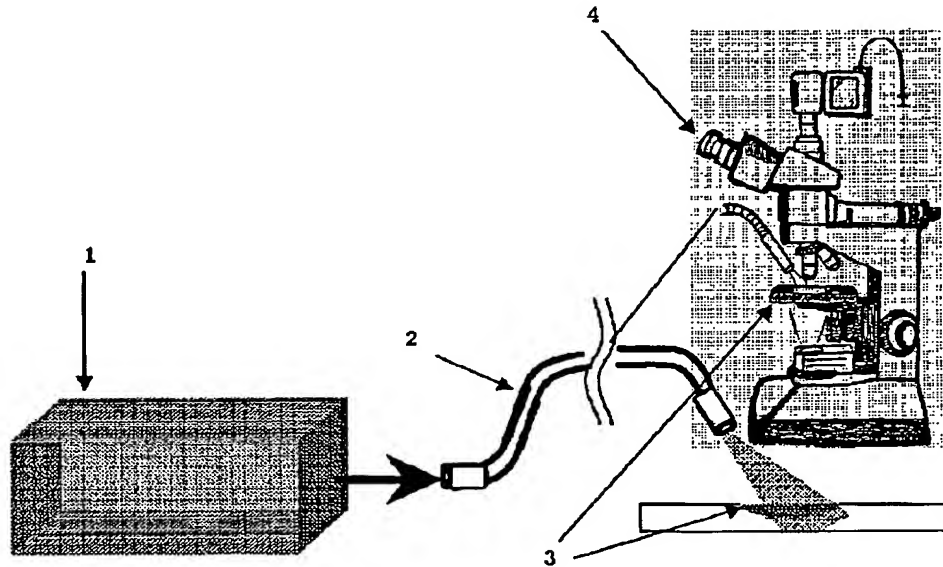
(A) : レーザー光照射後のリゾチーム溶液に認められた結晶

(B) : キセノンランプ照射後のリゾチーム溶液に認め*

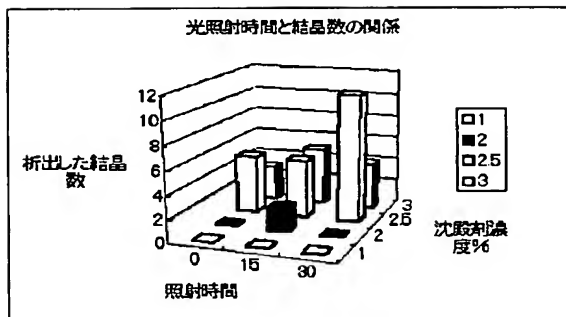
* られた結晶

【図3】 タンパク質としてソーマチンを用いて、ハンギングドロップ法で結晶を作成する場合の光照射時間と結晶数の関係を示した図である。

【図1】



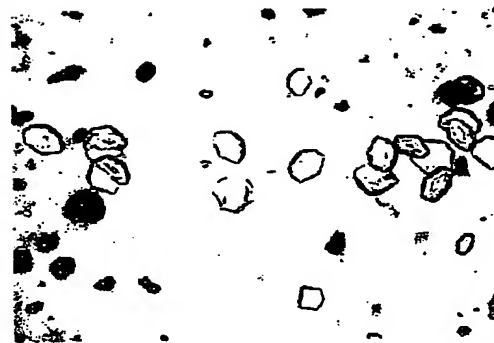
【図3】



【図2】



(A)



(B)

【手続補正書】

【提出日】平成15年4月22日（2003. 4. 22）

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】図面の簡単な説明

【補正方法】変更

【補正内容】

【図面の簡単な説明】

【図1】図1は、本発明の結晶製造装置の一実施態様を示す概念図である。

【図2】図2は、本発明により得られたタンパク質結晶の一例についてその結晶構造を示す光学顕微鏡写真である。

(A)：レーザー光照射後のリゾチーム溶液に認められた結晶

(B)：キセノンランプ照射後のリゾチーム溶液に認められた結晶

【図3】タンパク質としてソーマチンを用いて、ハンギングドロップ法で結晶を作成する場合の光照射時間と結晶数の関係を示した図である。

【符号の説明】

- 1：パルスレーザー光源
- 2：光ファイバー
- 3：巨大分子溶液
- 4：光学顕微鏡
- 5：温度制御装置

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

C12N 9/92

識別記号

F I

C12N 9/92

テーマコード(参考)

Fターム(参考) 4B050 FF17

4C204 AB14 CB03 DB03 DB21 EB03

FB21 CB25

4C077 AA02 AA08 BF05 CB04 EJ04

HA20

4H045 AA20 GA40